

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-322596

(43)Date of publication of application : 24.11.1999

(51)Int.Cl.

A61K 31/28
A61K 31/665
A61K 31/675
A61K 31/70

(21)Application number : 10-127986

(71)Applicant : SHIONOGI & CO LTD

(22)Date of filing : 12.05.1998

(72)Inventor : YOSHIOKA TAKAYUKI
UCHIDA NAOMI

(54) ANTICANCER AGENT CONTAINING PLATINUM COMPLEX AND CYCLIC PHOSPHORIC ESTER AMIDE

(57)Abstract:

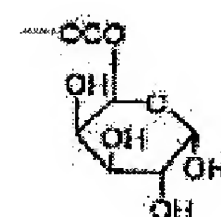
PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an anticancer agent capable of exhibiting stronger synergistic effect, comprising a combination of anticancer agents having low toxicity and extremely effective in treatment of cancer by including a specific platinum complex and a specific cyclic phosphoric ester amide.

SOLUTION: This anticancer agent comprises (A) a compound represented by formula I [X and Y are each $\text{OCO}(\text{CHOH})_m\text{-CH}_2\text{OH}$ [(m) is 0-5] or a monovalent group represented by formula II or the like or X and Y together form a divalent group represented by formula III or the like} (e.g. nedaplatin) and (B) a compound of formula IV [V is a halogen; W is O or NR [R is H, hydroxy or a (substituted) lower alkyl]; Z is H, hydroxy or a (substituted) lower alkyl; (r) is 1-6] (e.g. cyclophosphamide).

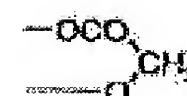
In the anticancer agent, these compounds I and II are preferably formulated and administered as active ingredients so that daily doses of these compounds are each 0.005-300 mg in the case of oral administration and 0.001-2,000 mg in the case of parenteral administration. The administration of the anticancer agent is preferably carried out at the above dose in one to several portions over one day to several months.



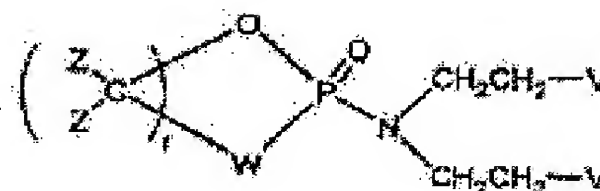
I



II



III



IV

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-322596

(43) 公開日 平成11年(1999)11月24日

(51) Int.Cl.⁶A 6 1 K 31/28
31/665
31/675
31/70

識別記号

ADU

F I

A 6 1 K 31/28
31/665
31/675
31/70

ADU

審査請求 未請求 請求項の数6 OL (全 8 頁)

(21) 出願番号

特願平10-127986

(22) 出願日

平成10年(1998)5月12日

(71) 出願人

000001926

塩野義製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(72) 発明者

吉岡 貴幸

兵庫県美のう郡吉川町みなぎ台1-7-9

(72) 発明者

内田 直美

奈良県生駒市小瀬町800-18

(74) 代理人

弁理士 山内 秀晃

(54) 【発明の名称】 白金錯体および環状リン酸エステルアミドを含有する抗癌剤

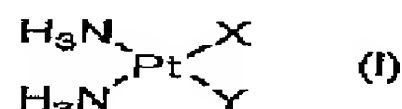
(57) 【要約】

化合物を含有する抗癌剤に関する。

【課題】 癌の治療に非常に有効な医薬組成物を提供する。

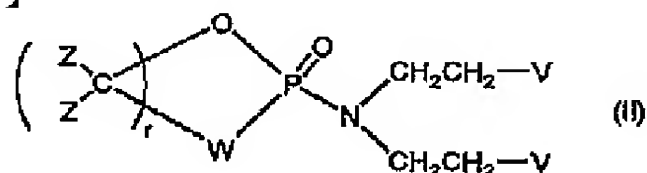
【解決手段】 式 (I) :

【化1】



【式中、XおよびYは各々独立して-O-C-O (CHOH)_n-CH₂OH等であるか、またはXおよびYが一緒になって-O-C-O-CH₂-O-等である】で示される化合物および式 (II) :

【化2】

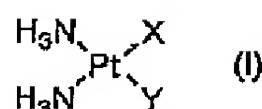


(式中、Vは各々独立してハロゲンであり、Wは-O-または-NR-であり、Zは各々独立して水素、ヒドロキシ等であり、rは1~6の整数である。) で示される化

【特許請求の範囲】

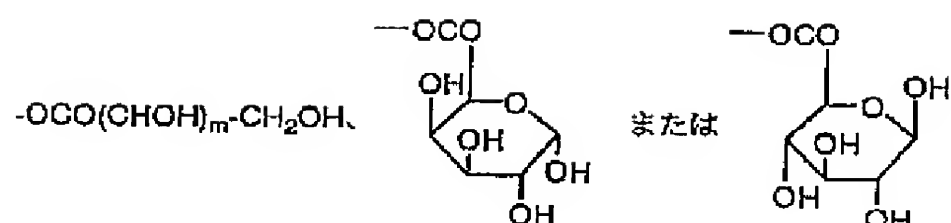
【請求項 1】式 (I) :

【化 1】



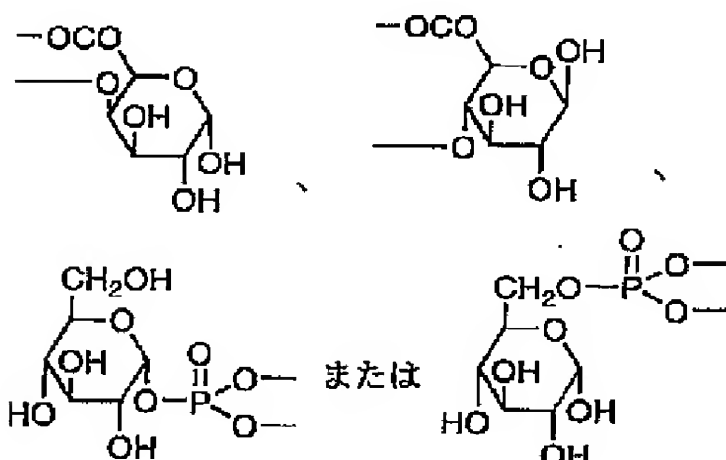
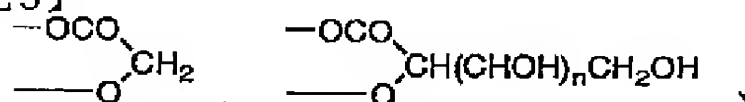
【式中、X および Y は各々独立して

【化 2】



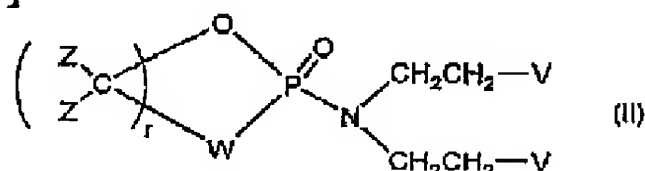
(ここで m は 0 ~ 5 の整数) で示される一価の基を示すか、X および Y が一緒になって

【化 3】



(ここで n は 0 ~ 4 の整数) で示される二価の基を示す] で示される化合物および式 (I I) :

【化 4】



【式中、V は各々独立してハロゲンであり、W は —O— または —NR— (ここで R は水素、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよい低級アルキル (ここで置換基とはヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、ホルミル、アミノまたは低級アルキルアミノ)) であり、Z は各々独立して水素、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよい低級アルキル (ここで置換基とはヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、ホルミル、アミノまたは低級アルキルアミノ) を表し、r は 1 ~ 6 の整数である】で示される化合物を含有する抗癌剤。

【請求項 2】式 (I) で示される化合物がネダプラチンである、請求項 1 記載の抗癌剤。

【請求項 3】式 (I I) で示される化合物がシクロホスファミドである、請求項 1 または 2 記載の抗癌剤。

【請求項 4】抗癌作用を有する医薬を製造するための、請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物および式 (I I) で示される化合物の使用。

【請求項 5】式 (I) で示される化合物がネダプラチンである、請求項 4 記載の使用。

【請求項 6】式 (I I) で示される化合物がシクロホスファミドである、請求項 4 または 5 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、白金錯体および環状リン酸エステルアミドを含有する抗癌剤、詳しくはネダプラチンおよびシクロホスファミドを含有する抗癌剤に関する。

【0002】

【従来の技術】現在、臨床上で癌の化学療法に用いられている薬剤は数多くあるが、いずれも単剤ではその効果が必ずしも充分とはいえず、複数の抗癌剤の併用投与が頻繁に行われている。相乗効果を現す例としてはシスプラチンとエトポシド (Journal of Clinical Oncology, Vol.8, p1556-1562, 1990)、シスプラチンとパクリタキセル (Seminars in Oncology, vol.23, Np.5, Suppl 12 (October), 1996, pp40-47)、シスプラチンとシクロホスファミド (日本産科婦人科学会雑誌 Vol.45, No.5 pp.444-450 (1993)、Journal of Clinical Oncology, Vol.15, No.5, (May), 1997, pp.1938-1944)、ネダプラチンとエトポシド (癌と化学療法、第 25 巻 第 1 号 1998 年 1 月、Anticancer Research Vol.18, p247-252, 1998) 等の組み合わせが報告されている。

【0003】

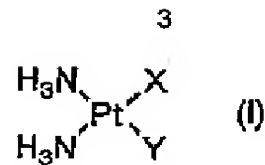
【発明が解決しようとする課題】抗癌剤の単剤での治療効果の限界が指摘される中で、より強い相乗効果を現し、しかも毒性の低い抗癌剤の組み合わせ、即ちそれらの薬物を有効成分とする抗癌剤の開発が求められていた。

【0004】

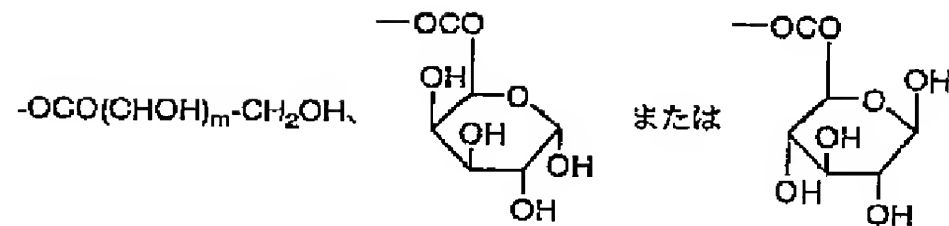
【課題を解決するための手段】本発明は、

a) 式 (I) :

【化 5】

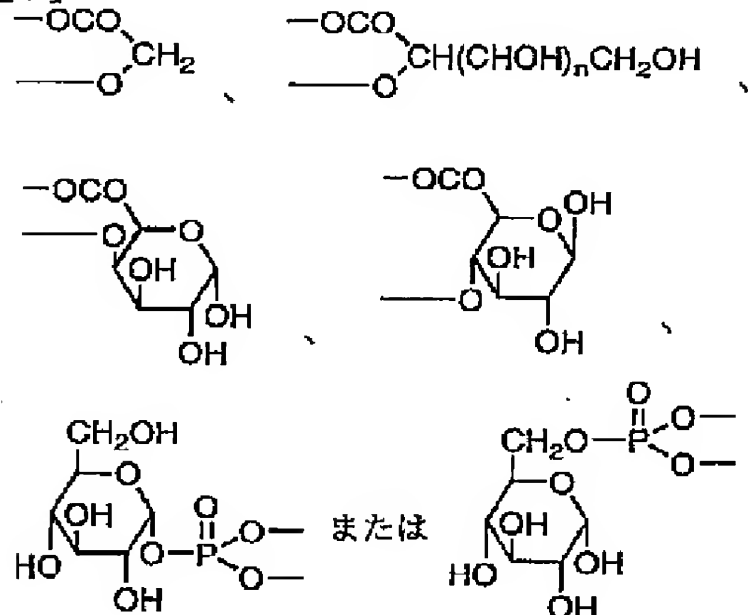


〔式中、XおよびYは各々独立して
【化6】



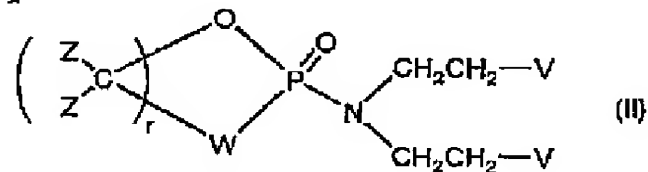
(ここでmは0～5の整数)で示される一価の基を示す
か、XおよびYが一緒になって

【化7】



(ここでnは0～4の整数)で示される二価の基を示す
で示される化合物および式 (I I) :

【化8】



〔式中、Vは各々独立してハロゲンであり、Wは—O—
または—NR—(ここでRは水素、ヒドロキシまたは置
換基を有していてもよい低級アルキル(ここで置換基と
はヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アシルオキシ、カル
ボキシ、低級アルコキシカルボニル、ホルミル、アミ
ノまたは低級アルキルアミノ))であり、Zは各々独立
して水素、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよい
低級アルキル(ここで置換基とはヒドロキシ、低級アル
コキシ、低級アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキ
シカルボニル、ホルミル、アミノまたは低級アルキルア
ミノ)を表し、rは1～6の整数である〕で示される化
合物を含有する抗癌剤を提供するものである。

【0005】さらに別の態様として、

b) 上記式 (I) で示される化合物がネダプラチン (以
下NDPと略すこともある) である、a) 記載の抗癌
剤、

c) 上記式 (I I) で示される化合物がシクロホスファ
ミド (以下CPMと略すこともある) である、a) また
はb) 記載の抗癌剤、

d) 抗癌作用を有する医薬を製造するための、化合物

(I) および化合物 (I I) の使用、

e) 化合物 (I) がネダプラチンである、d) 記載の使用、

f) 化合物 (I I) がシクロホスファミドである、d)
またはe) 記載の使用、を提供する。また、本発明は化
合物 (I) および化合物 (I I)、好ましくはNDPお
よびCPMを同時にまたは連続して投与することを特徴
とする、癌の治療方法を提供する。

【0006】本発明に係る化合物 (I) およびNDPは
特許第1461728号に、化合物 (I I) およびCP
Mは特公昭34-002967号公報に記載されている
化合物であり、各明細書中には本化合物の製造法および
その抗癌活性について開示されている。

【0007】本明細書中において、「ハロゲン」とは、
フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。「低級アル
キル」とは、炭素数1～6、好ましくは炭素数1～4
の直鎖または分枝状のアルキルを意味し、例えばメチ
ル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチ
ル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、
n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシ
ル、イソヘキシル等を包含する。「低級アルキルアミ
ノ」の低級アルキル部分も上記と同様であり、モノ低級
アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノを包含す
る。

【0008】「低級アルコキシ」および「低級アルコキ
シカルボニル」の低級アルキル部分は上記「低級アルキ
ル」と同様であり、例えばメトキシ、エトキシ、n-プ
ロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブト
キシ、sec-ブチトキシ、tert-ブチトキシ、n-
ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチル
オキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ等が挙げ
られる。「低級アシルオキシ」としては、炭素数1～
7、好ましくは炭素数1～4の鎖状である脂肪族アシル
オキシおよび炭素数7～11のアロイルオキシが挙げら
れる。具体的には、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、
プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオ
キシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイ
ルオキシ、アクリロイルオキシ、プロピオロイルオキ
シ、メタクリロイルオキシ、クロトノイルオキシ、シク
ロヘキサンカルボニルオキシ、ベンゾイルオキシおよび
ナフトイルオキシ等を包含する。

【0009】本発明の抗癌剤は、化合物（I）または化合物（I I）を単剤で投与する場合と比較して相乗効果が得られるため、非常に有効な癌治療を行うことができる。具体的には、後記実験例に示すように抗癌活性の相乗効果のため、各抗癌剤は単剤での投与量より減量して投与しても十分に抗癌活性を現し、毒性等の副作用は軽減される。また、各抗癌剤を単剤で投与される量と同等の量で投与すれば、強力かつ有効な治療を行うことができる。本発明は、化合物（I）および化合物（I I）、好ましくはNDPおよびCPMの組み合わせにより相乗効果が得られるところに特徴を有している。したがって、各々の化合物を混合して組成物として同時に投与してもよく、相乗効果が損なわれない程度の時間をおいて各々の有効成分を別々に連続的にまたは同時に投与しても同様の効果が好適に得られる。

【0010】本発明の抗癌剤または化合物（I）および化合物（I I）の同時または連続的投与は、あらゆる癌に対し有効である。例えば頭頸部癌、肺小細胞癌、肺非小細胞癌、食道癌、膀胱癌、精巣（睪丸）腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳がん、急性白血病、真性多血症、肺ガン、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、子宮体癌、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎）、黄紋筋肉腫、悪性黒色腫等の治療に好適に用いることができる。

【0011】本発明の抗癌剤を投与する場合並びに化合物（I）および化合物（I I）を同時または連続的に投与する場合、これらはいずれも経口的または非経口的に安全に投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、シロップ剤、パッカ剤または舌下剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、例えば静脈内投与等の注射剤、吸入剤等、通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができるが、注射剤、特に点滴静注剤が好ましい。

【0012】本発明の医薬組成物は、有効成分の有効量に最終投与剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤および希釈剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合して調製することができる。注射剤の場合には適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とすればよい。具体的には、賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウムもしくは結晶セルロース等、結合剤としてはメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンもしくはポリビニルピロリドン等、崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末もしくはラウリル硫酸ナトリウム等、滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸マグネシウムもしくはマクロ

ゴール等が挙げられる。坐剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴールまたはメチルセルロース等を用いることができる。また、液剤または乳濁性もしくは懸濁性の注射剤として調製する場合には通常使用されている溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤等を適宜添加してもよく、経口投与の場合には矯味剤、芳香剤等を加えてもよい。

【0013】本発明の抗癌剤の有効成分としては、化合物（I）および化合物（I I）のみを配合してもよいし、さらに他の抗癌剤をさらに配合してもよい。相乗効果が損なわれない程度の時間をおいて各々の有効成分を別々に連続的にまたは同時に投与する場合においても、化合物（I）および化合物（I I）のみを投与してもよく、さらに他の抗癌剤を同時または連続して投与してもよい。

【0014】化合物（I）および化合物（I I）を単剤として投与する場合、各有効成分の通常の投与量は、経口投与では0.05mg〜3000mg/日、好ましくは0.1mg〜1500mg/日であり、非経口的には0.01mg〜2000mg/日、好ましくは0.05mg〜1000mg/日である。

【0015】本発明の抗癌剤を投与する場合、剤型中の各有効成分の配合量は、患者の年齢、体重、疾病の程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、上記の各抗癌剤の単剤での投与量の0.1倍〜1倍程度の量を適当な比率で組み合わせて配合すればよい。

【0016】従って、本発明の抗癌剤として化合物（I）および化合物（I I）を配合して投与する場合には、各有効成分がそれぞれ、経口投与では0.005mg〜3000mg/日、好ましくは0.01mg〜1500mg/日、非経口的には0.001mg〜2000mg/日、好ましくは0.005mg〜1000mg/日となるように配合して投与するのが好ましい。これを1日〜数ヶ月に1回〜数回投与すればよい。

【0017】以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0018】

【実施例】試験方法

1. マウスと腫瘍：BDF1マウス（7〜9週令、雌）及びBALB/cヌードマウス（8〜10週令、雌）を実験に供した。Lewis肺癌はC57BL/6マウスで移植継代している腫瘍を用いた。Ma44ヒト扁平上皮肺癌は*in vitro*にてMEM培養液（10%牛胎仔血清添加）にて継代培養した。

2. 薬剤：NDP（塩野義製薬株式会社製）、シスプラチン（以下CDDPと略すこともある：日本化薬製）およびCPM（塩野義製薬株式会社製）は実験に際しては生理食塩水で溶解、希釈して体重10g当たり0.1mlを尾静脈より投与した。

【0019】3. 治療実験：Lewis肺癌1-2mm角の腫瘍片をBDF1マウスの背部皮下に移植し、Ma44ヒト扁平上皮肺癌は 5×10^5 個を背部皮下に接種した。投薬は移植後3日目に単回静脈内に行なった。投与量はNDPとCDDPの場合、50%致死量の80%を最大耐量(Maximum Tolerated Dose; MTD)としてこれを最大投与量とし、以下公比2で投与した。NDP、CDDPのMTDはそれぞれ44、12mg/kgであった。またCPMは58mg/kgもしくは78mg/kgとした。実験は各群6-10匹にて行ない、投与開始後より経時的に腫瘍サイズと体重を測定した。

【0020】4. 抗腫瘍効果の判定：抗腫瘍効果は腫瘍増殖抑制と延命効果によって評価した。腫瘍増殖抑制効果は腫瘍の長径(a)と短径(b)の測定値から $1/2ab^2$ の近似計算式により体積を算出し、対照群の腫瘍体積に対する抑制比(Treated/Control ratio; T/C)により評価した。延命効果は延命率、即ち対照群に比較して実験群で増加した生存日数の率(Increased Life Span; ILS%)を算出して評価した。実験開始より担癌個体の自発的行動の低下、体温の低下等を指標として危篤状態と判定した日までを生存日数とした。

【0021】5. 併用効果の判定：

(増殖抑制効果) T/Cにより次式で示されるBerenbaumの方法に準じて行った。

Interaction Index(I.I.)= $Ac/Ae+Bc/Be$

Ac、Bc=併用時に用いた投与量

Ae、Be=併用時のT/Cを単独投与により得るための投与量

I. I. による効果判定は以下の通りである。

I. I. ≤ 1.0 : 相加、相乗効果

I. I. > 1.0 : 相殺効果

(延命効果) ILS%より次式で示されるCombination Indexを求めて判定した。

Combination Index(C.I.)=併用時のILS%/各薬剤の単独

投与時におけるILS%の和

C. I. による効果判定は以下の通りである。

C. I. ≥ 1.0 : 相加、相乗効果

C. I. < 1.0 : 相殺効果

有意差検定は対コントロール比較についてはBonferroniの、群間比較についてはDunnettの多重比較検定法によって行った。

【0022】6. 血液毒性試験：雌性BDF1マウスに治療スケジュールと同様に投薬を行ない、ネンブータル麻酔下で門脈より採血して赤血球、白血球、及び血小板数を、また右大腿骨より骨髓細胞を採取し、それぞれ自動細胞計数機(Sysmex CDA-500、K-1000)にて計測した。

【0023】試験例1 腫瘍増殖抑制に対する併用効果
まずLewisマウス肺癌に対する併用効果を検討した。図1にNDPとCPMを併用した場合の腫瘍増殖抑制効果を示す。両剤の併用により腫瘍の増殖は単剤の場合に比して著明に増強された。その増強効果は用いたNDPの投与量に比例し、1/2MTD以上の投与群においては腫瘍の退縮が認められた。

【0024】試験例2 延命率に対する併用効果
図2にNDPとCPMを併用した場合の延命効果を示す。1/2MTD以上の投与群においては併用によって延命が著明に増強し、6例中5例が治癒して長期生存例となった。図3にCDDPとCPMとの併用による延命効果を示す。CDDPとCPMとの併用はNDPとCPMとの併用に比べると弱く、また高用量では治癒例は高頻度で認められるものの、毒性の増強による早期死亡例も2例認められた。中用量で比較するとNDPとCPMを併用した場合は6例中5例が治癒したのに比して、CDDPとCPMとの併用では6例中1例が治癒したのみであった。

【0025】表1に移植後14日目の腫瘍体積、T/C、I. I.、生存日数、ILS%およびC. I.を示す。

【表1】

	腫瘍体積	T/C	I. I.	生存日数	ILS%	C. I.
コントロール	5379±1213			15.3±0.5		
CPM(58mg/kg)	1526±935***	0.28		23.7±4.1	55	
NDP(1/4MTD)	3875±671*	0.72		16.3±1.5	7	
NDP(1/2MTD)	3839±1092*	0.71		18.8±2.8	23	
NDP(MTD)	1118±585***	0.21		24.2±3.4	58	
NDP(1/4MTD)+CPM(58mg/kg)	331±421***	0.06	0.50	27.8±2.6**	82	1.32
NDP(1/2MTD)+CPM(58mg/kg)	16±29***	0.003	0.60	>57.0±5.8**	>273	3.50
NDP(MTD)+CPM(58mg/kg)	1±1***	0.001	0.95	>51.8±21.3**	>239	2.10

表1から、NDPおよびCPMが抗癌作用について効果の増強が見られることが分かる。

【0026】試験例3 Ma44ヒト扁平上皮肺癌に対する併用効果

図 4 に M a 4 4 ヒト扁平上皮肺癌に対する効果について検討した結果を示す。1 / 2 M T D 量の N D P と C P M の併用により、各々単剤の場合に比べて M a 4 4 に対する増殖抑制効果が著明に増強された。1 6 日目の時点で N D P と C P M の併用群では T / C が 0 . 0 7 であるのに対して C D D P と C P M の併用群では T / C = 0 . 2 8 であり、N D P と C P M の併用の方が有意に ($p < 0 . 0 1$) 強い併用効果を示した。

【0 0 2 7】試験例 4 毒性評価

体重減少を指標として毒性評価を行った。結果を表 2 に示す。併用によって体重減少が増大する傾向が認められたが、高用量併用群においても、判定基準である 2 0 % を超える体重減少は認められなかった。

【表 2】

	体重減少率 (%)
N D P (M T D)	6.2
N D P (1/2 M T D) + C P M (58mg/kg)	2.9
N D P (M T D) + C P M (58mg/kg)	12.2

【0 0 2 8】次に血液系細胞に対する影響を解析した。担癌状態による影響を回避するために腫瘍を移植していないマウスに投薬を行い、経日的に末梢血細胞、骨髓細胞数を計測した。N D P 及び C D D P は 1 / 2 M T D を、C P M は 1 1 6 m g / k g を共に静脈内投与した (d a y 0)。併用の場合は両剤を混和後投与した。N D P と C P M の併用による血液毒性試験の結果を図 5 に示す。白血球数、骨髓細胞数は C P M の血液毒性により減少したが、併用による影響は認められなかった。血小板は N D P の作用を強く受けたが、併用によってむしろ回復が早まる傾向が認められた。

【0 0 2 9】製剤例 1 錠剤

N D P	5 m g
C P M	2 0 m g
デンプン	1 5 m g
乳糖	1 5 m g

結晶性セルロース	1 9 m g
ポリビニルアルコール	3 m g
蒸留水	3 0 m l
ステアリン酸カルシウム	3 m g

ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とした。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とした。

【0 0 3 0】製剤例 2 注射剤

N D P	5 0 m g
C P M	1 5 0 m g
デキストラン	5 m g

上記成分を混合し、注射用蒸留水 1 0 m l を加えて溶解した。この溶液を孔径 0 . 2 2 μ l のメンブランフィルターを用いて除菌濾過し、濾液を注射用バイアルに 5 m l ずつ注入し、凍結乾燥した。

【0 0 3 1】

【発明の効果】以上の実験例から明らかなように、本発明の抗癌剤は各々の抗癌剤を単独で投与した場合と比較して、活性面では相乗作用を示し、毒性面では相乗作用を示さない。従って、癌の治療に非常に有効な医薬組成物である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 L e w i s マウス肺癌における N D P および C P M の単独使用および併用での腫瘍移植後の日数と腫瘍体積の関係を示す図である。

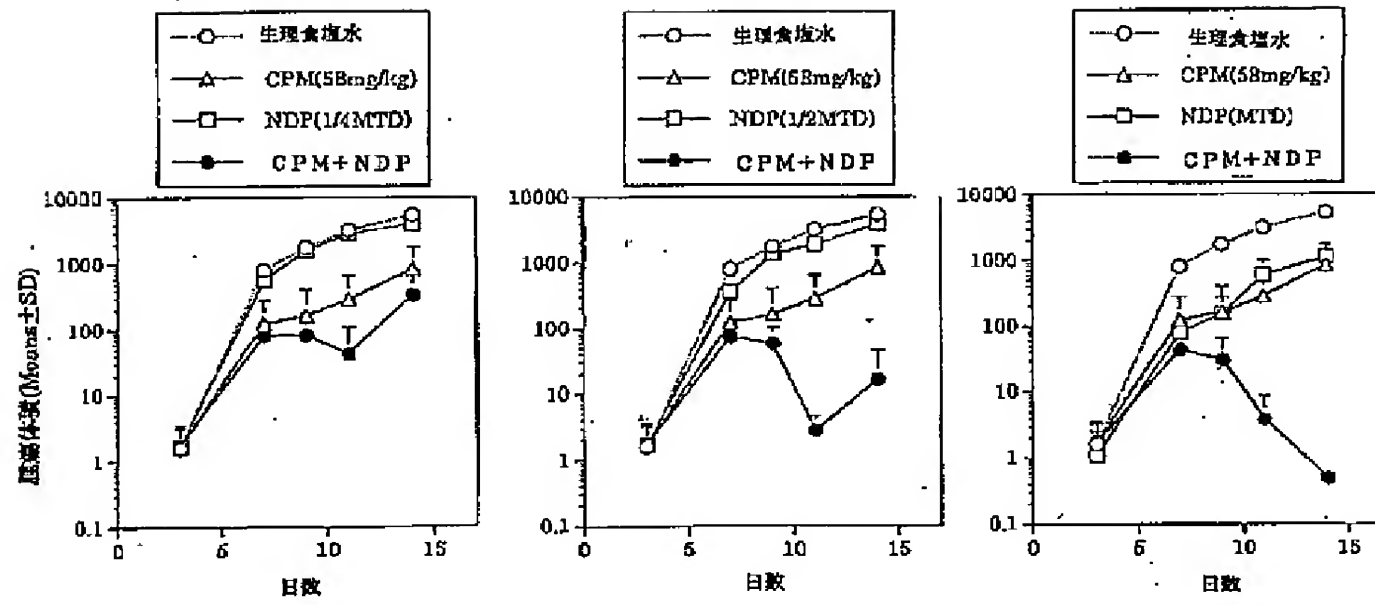
【図 2】 N D P および C P M の単独投与および併用での腫瘍移植後の日数と生存率の関係を示す図である。

【図 3】 C D D P および C P M の単独投与および併用での腫瘍移植後の日数と生存率の関係を示す図である。

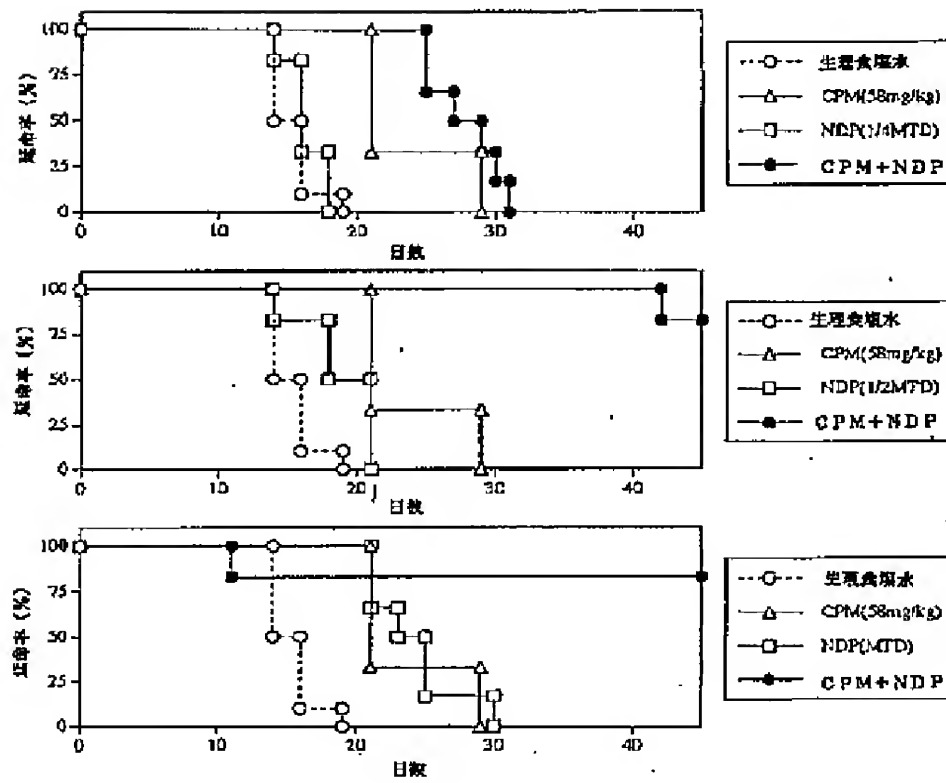
【図 4】 ヒト扁平上皮癌における N D P 、 C P M 、 C D D P の単独使用および併用での腫瘍移植後の日数と腫瘍体積の関係を示す図である。

【図 5】 N D P および C P M の単独投与および併用での投与からの日数と白血球数、血小板数および骨髓細胞数の関係を示す図である。

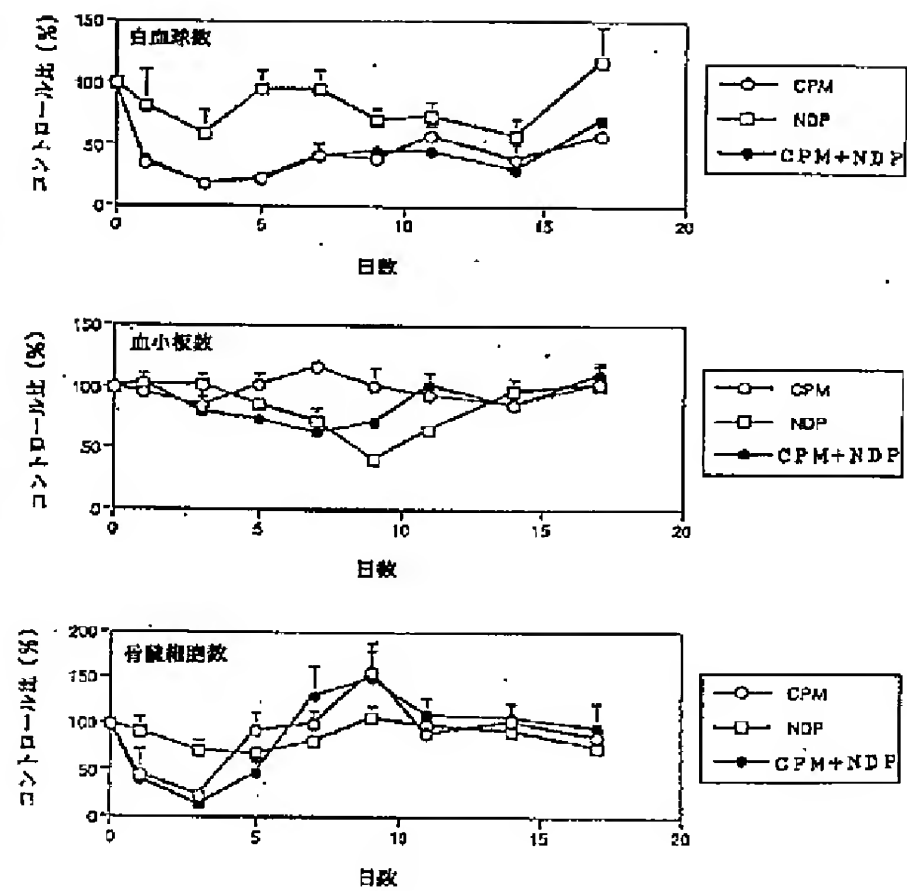
【図1】



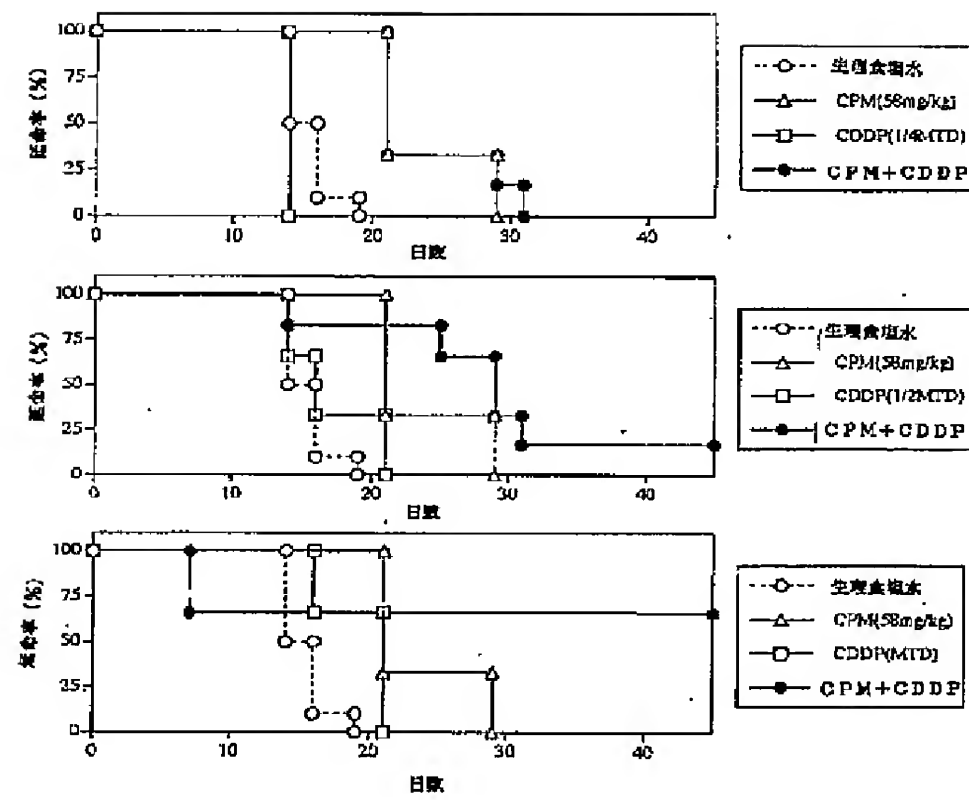
【図2】



【図5】



【図3】



【図4】

